



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Zorgen voor generaties

Santen, G.W.E.

Citation

Santen, G. W. E. (2025). *Zorgen voor generaties*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4261219>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4261219>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof. dr. G.W.E. Santen

Zorgen voor generaties



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Zorgen voor generaties

Oratie uitgesproken door

Prof. dr. G.W.E. Santen

bij de aanvaarding van het ambt van
Hoogleraar Klinische Genetica
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 19 september 2025



Universiteit
Leiden

Mevrouw de Rector Magnificus, geachte leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders, hier en via de livestream, dear English speaking guests, chers invités français,

Dank voor uw komst naar deze prachtige kerk, die tot 1795 een doopsgezinde schuilkerk was. Dat lijkt lang geleden, maar deze Universiteit, die dit jaar haar 450ste verjaardag viert, bestond toen al honderden jaren. Dat is dan ook meteen een verklaring voor het feit dat ik u toespreek in deze kerk in plaats van het Academieggebouw: de audiovisuele apparatuur was daar ernstig aan vernieuwing toe.

Ik kijk er enorm naar uit u de komende 45 minuten mijn enthousiasme voor de klinische genetica over te brengen. Want wat is dit een mooi, dynamisch en spannend vak. Ik ga u meenemen langs de belangrijkste ontwikkelingen van de afgelopen jaren en zal mijn visie op toekomstige ontwikkelingen met u delen, en vertellen hoe ik verwacht dat de afdeling Klinische Genetica in het LUMC daaraan bij zal dragen. Tegen het slot permitteer ik mij nog enkele observaties over wetenschap in bredere zin en de klimaatcrisis, en zal ik eindigen met een dankwoord.

In het eerste deel van mijn rede zullen wij mevrouw A volgen. Zij is zwanger van haar tweede kind. Na de 13-weeken echo wordt zij vanwege een afwijkend hart naar het LUMC verwezen, waar een hypoplastisch linkerhart gezien wordt. Na de echo bespreken een gynaecoloog en cardioloog met mevrouw A dat dit een ernstige hartafwijking is, waarvoor meerdere risicovolle operaties nodig zijn, en de beste uitkomst een leven met beperking, ziektelast, en verminderde levensverwachting is. Ook wordt besproken dat de hartafwijking een uiting van een onderliggend genetisch syndroom kan zijn, dat veelal gepaard gaat met andere verschijnselen die nu niet op de echo te zien zijn. Mevrouw A kiest na een korte bedenktijd voor een vlokkentest om placentamateriaal van het kind te

verkrijgen voor een gentest. Deze vlokkentest is niet risicoloos: er is een kans van ongeveer 1/500 dat door de vlokkentest een miskraam ontstaat. Na afname gaat het materiaal naar ons laboratorium waar DNA van het kind geïsoleerd wordt. Mevrouw A wordt verteld dat de test gestart wordt, en dat de klinisch geneticus contact met haar opneemt voor verdere uitleg.

U kunt zich wellicht indenken hoe mevrouw A zich voelt. Tot enkele dagen geleden was zij letterlijk in blijde verwachting, nu staat haar wereld op zijn kop. Wat betekent deze bevinding precies voor haar kind en haar gezin? Het is weinig verrassend dat veel zwangeren en hun partners in deze situatie voldoen aan de criteria voor een angststoornis.

Enkele dagen later heeft mevrouw A een afspraak met mij om de details over de gentest te bespreken. Dit geeft haar tijd om één en ander laten bezinken, en erover praten met haar partner, vrienden en familie.

In de tussentijd kunnen wij de ontwikkeling van prenatale genetisch testen doornemen.

Allereerst: wat is het belang van een genetische diagnose? Voor de actuele zwangerschap is vooral de te verwachten prognose van grote waarde. Een ouderpaar kan deze meenemen in het besluit over het al dan niet voortzetten van de zwangerschap. Ook kan een diagnose aanleiding zijn om het beleid rondom de geboorte aan te passen, en bijvoorbeeld een hogere prioriteit bij de gezondheid van de moeder te leggen. Tot slot geeft een diagnose uitsluitel over de herhalingskans voor het ouderpaar en familieleden, en geeft het voor een volgende zwangerschap de mogelijkheid voor een gerichte test, of embryoselectie.

Dan: hoe ziet ons erfelijk materiaal eruit? Wij hebben van elk van onze ouders 3 miljard letters DNA gekregen waarvan er ongeveer 30 miljoen in de genen liggen die het recept

voor onze eiwitten bevatten. De rest werd lang gezien als zogenaamd junk-DNA, maar het is juist de hoeveelheid van dit DNA, en niet de hoeveelheid genen, dat ons onderscheidt van andere dieren.

Tot 2008 bekeken wij de chromosomen, in feite lange ketens DNA, onder de microscoop, waarmee variatie van 5 tot 10 miljoen basenparen gezien kon worden, en vooral bekende trisomieën als Downsyndroom werden aangetoond. In 2008 werd het mogelijk het DNA met een DNA-chip te onderzoeken, waarmee variatie vanaf zo'n 100.000 basenparen kon worden aangetoond. Dit leidde in ongeveer 6% van de zwangerschappen tot een diagnose. De waarde van een negatieve uitslag van deze test was beperkt, aangezien ontwikkelingsyndromen meestal door veranderingen van slechts enkele letters in het DNA veroorzaakt worden. Die konden alleen aangetoond worden door een gerichte gentest, gen voor gen, op basis van een klinische verdenking, veelal op grond van uiterlijke kenmerken die juist tijdens de zwangerschap niet te zien zijn. Screening op alle 20.000 genen was ondenkbaar.

Een volgende ontwikkeling diende zich al snel aan. Ik herinner mij nog goed hoe aan het begin van mijn opleiding tot klinisch geneticus in 2010, Lisenka Vissers en collega's uit het Radboudumc beschreven hoe zij bij 10 patiënten en hun ouders een nieuwe techniek, exoom sequencing, toepasten om de oorzaak van hun ontwikkelingsstoornis te vinden. Met deze techniek was het mogelijk om naar de individuele letters van al onze genen te kijken, een enorme stap voorwaarts, waarmee de diagnostische opbrengst uiteindelijk richting de 30-50% zou gaan.

Ook in het LUMC konden wij met deze techniek aan de slag dankzij de vooruitziende blik van Johan den Dunnen die de benodigde apparatuur beschikbaar maakte via het Leiden Genome Technology Center (LGTC). In 2012 waren wij één van de eerste laboratoria in Nederland die exoom sequencing

als diagnostische test beschikbaar maakte, door de goede samenwerking tussen laboratoriumspecialisten, waarbij ik hier met name Claudia Ruivenkamp en Mariëtte Hoffer noem, het LGTC, de Sequencing Analysis Support Core onder leiding van Leon Mei en GenomeScan, het sequencing bedrijf waarvan het LUMC, ErasmusMC en UMCG nu de aandeelhouders zijn. Het analyseren van grote hoeveelheden DNA-variantie was iets totaal nieuws voor de klinische genetica, en mijn verleden als IT-ondersteuner in de ondernemingen van mijn ouders, en de ervaringen tijdens mijn promotieonderzoek, waar ik grote datasets van klinische studies naar antidepressiva heranalyseerde, kwamen goed van pas.

Pas in 2017 konden wij deze test routinematig snel genoeg uitvoeren om prenatale toepassing mogelijk te maken. De uitslagtermijn was tot dat moment enkele maanden, terwijl tijdens de zwangerschap meestal binnen enkele weken een besluit moet worden genomen. Prenatale exoom sequencing is inmiddels gemeengoed geworden, maar destijds was dit een ontzettend spannende stap. De samenwerking met de al eerdergenoemde laboratoriumspecialisten, met klinisch genetici Bijlsma, Aten, Kriek en den Hollander, en met gynaecoloog Monique Haak en haar collega's, was cruciaal. Er was op dat moment nog geen literatuur over prenatale exoom sequencing. Hoewel de potentiële impact van een diagnose tijdens de zwangerschap ontzettend groot is, realiseerden wij ons ook de complexiteit: er is tijdens de zwangerschap nog nauwelijks iets bekend over een kind, waardoor het interpreteren van de vele tienduizenden varianten nog ingewikkelder wordt, en tegelijkertijd is er tijdsdruk om de uitslag zo snel mogelijk te geven. Ga er maar aan staan!

Vanwege de expertise van het LUMC op het gebied van aangeboren hartafwijkingen, – waar helaas de bestuursrechter aan te pas moest komen om deze te behouden- boden wij exoom sequencing eerst alleen aan wanneer er een hartafwijking vastgesteld werd tijdens de zwangerschap.

Wij realiseerden ons al snel dat de toegevoegde waarde van deze test waarschijnlijk het grootst was als de kans op een diagnose juist klein is. Dat vraagt enige uitleg. Hoewel exoom sequencing veel gevoeliger is dan onze eerdere testen, blijft de negatief voorspellende waarde van exoom sequencing, en ook genoom sequencing, beperkt. Dagelijks zien wij patiënten met een ernstige ontwikkelingsstoornis die haast wel genetisch moet zijn, terwijl wij geen diagnose kunnen stellen: soms omdat de oorzakelijke genen nog niet bekend zijn, soms omdat wij de oorzakelijke varianten niet kunnen vaststellen. Dat betekent dus dat wanneer de kans op een genetische aandoening heel hoog is, een negatieve testuitslag door een klinisch geneticus nooit als geruststellend zal worden uitgelegd, en de testuitslag dus niet veel invloed heeft. Daarnaast viel ons op dat ook bij vrij milde echo-afwijkingen regelmatig een ernstig syndroom werd vastgesteld. Hierop verbreedden wij de indicatie en boden wij aan elke zwangere met echo-afwijkingen de test aan, een wereldwijde primeur.

Is dit dan het einde van de geschiedenis van de klinische genetica? Zeker niet! Sinds enige jaren kijkt long-read sequencing om de hoek. Tot nu toe brachten wij het genoom in kaart met miljoenen korte stukjes ('reads') van zo'n 150 basenparen. Daardoor is het ingewikkeld om grote structurele varianten zoals inserties van mobiele elementen te detecteren. Fragmenten van duizenden basenparen maken dit veel eenvoudiger. Ik zie uit naar de pilot die binnenkort start in nauwe samenwerking met Susan Kloet en het LGTC, en ik hoop dat wij binnen afzienbare tijd onze zwangeren long-read genoom sequencing als standaard test aan kunnen bieden.

Long-read sequencing heeft een tweede voordeel: het detecteert een belangrijke modificatie van het DNA, DNA-methylatie. U kunt zich dit voorstellen als wasknijpers op DNA, waarmee de cel genen tijdelijk uit kan schakelen, een beeld dat ik leen van collega Heijmans. Verschillende ziektebeelden worden veroorzaakt door afwijkende DNA-methylatie.

Daarnaast kunnen subtiele veranderingen in methylatie-profielen in ons bloed als vingerafdruk van epigenetische syndromen gebruikt worden. Het zou waardevol zijn dit soort vingerafdrukken ook tijdens de zwangerschap aan te kunnen tonen. Voor die ontwikkeling is internationale samenwerking onontbeerlijk, en de eerste stappen hiervoor zijn gezet binnen Europees Referentienetwerk ITHACA. Ik kijk ernaar uit om met LUMC-collega's Clemens-Daxinger, Rodriguez, Rasche, Suerink en Heijmans, maar ook de collega's van het ErasmusMC, Leuven, en vele andere centra, in een open samenwerkingsverband deze ontwikkeling mogelijk te maken.

Inmiddels is het tijd voor mijn videoconsult met mevrouw A en haar partner. Ik bespreek dat een hartafwijking relatief vaak geïsoleerd is, maar dat er ook een reële kans is op een onderliggend genetisch syndroom. Ik leg uit dat veel genetische aandoeningen gepaard gaan met gezondheids- en ontwikkelingsproblemen. We bespreken hun ideeën over de zwangerschap. Twijfelen zij over voortzetting daarvan? Aan welke informatie hebben zij behoefte? Mevrouw A geeft aan, net als veel andere zwangeren, dat zij het belangrijk vindt dat haar kind de kans heeft een zelfstandig leven te leiden.

Ik noem ook de potentiële nadelen van de gentest: soms vinden we varianten met onduidelijke betekenis, zogenoemde VUSen (*variants of unknown significance*), of toevalsbevindingen: een aandoening in het DNA die niet direct samenhangt, of lijkt te hangen, met de echo-afwijking.

Tot slot vertel ik, dat hoewel wij van alle genen de lettervolgorde bepalen, er ook iets voor te zeggen is om het analyseren te beperken tot genen waarbij eerder een hypoplastisch linkerhart beschreven is. Dit verkleint de kans op een onduidelijke uitslag of toevalsbevinding. Potentieel nadeel is dat we diagnoses missen. Juist omdat er nog vrij kort ervaring is met uitgebreide genetische diagnostiek tijdens de

zwangerschap kennen we nog lang niet de foetale kenmerken van alle syndromen.

Deze aspecten zijn een belangrijk onderdeel van het klinisch genetische counselingsproces, dat erop gericht is de zwangere in staat te stellen een geïnformeerde keuze te maken die het beste bij haar normen en waarden past. Ik maak afspraken over wanneer ik de uitslag doorbel en wij nemen voor nu afscheid.

De goede verstaander heeft mij vage kanstermen horen gebruiken tegen mevrouw A, zoals het 'relatief vaak' geïsoleerd zijn van een hartafwijking, een 'reële' kans op een onderliggende aandoening, en het 'soms' vinden van een VUS. Het ongemak over deze vaagheden die met relatief eenvoudig onderzoek zouden kunnen worden weggelaten, terwijl zwangeren een risico nemen met hun zwangerschap vanwege de vlokkentest of vruchtwaterpunctie, leidde tot een onderzoeksconsortium met 6 UMCs. Promovendus Maayke de Koning, mede begeleid door collega's Suerink en Haak, en met belangrijke input van Lidewij Henneman uit het AmsterdamUMC, verzamelde van honderden zwangeren die prenatale exoom sequencing ondergingen gegevens en stuurde hen vragenlijsten op. Dit onderzoek is in de afrondende fase waardoor ik alvast een resultaat met u kan delen. Het zat er wel in dat de groep die hun zwangerschap beëindigde na een onduidelijke uitslag of een toevalsbevinding achteraf meer twijfel zou hebben over hun beslissing. Maar de grootte van het verschil verrast ons. Ook zien we dat kennis over de test en de omgang met onzekerheid belangrijke voorspellers lijken voor deze twijfel. De aantallen zijn klein, vandaar mijn voorzichtigheid, maar dit illustreert het belang van dit type onderzoek. Met deze kennis kunnen wij zwangeren beter voorlichten, en ook extra ondersteuning aanbieden bij een onzekere uitslag als de antwoorden op enkele gerichte vragen hier aanleiding toe geven. Daarnaast helpen deze uitkomsten ons bij de discussie over de omgang met onzekere varianten. Zouden wij hiermee

nóg terughoudender moet zijn dan nu? Varianten waarvan we niet zeker zijn van hun effect vinden we bij iedereen, maar wanneer is de twijfel klein genoeg om de variant met de patiënt te delen? Het is belangrijk, maar niet eenvoudig, een balans te vinden tussen de wat paternalistische houding van het niet rapporteren van varianten met enige onzekerheid enerzijds, en het te ruim rapporteren van varianten, en zo onze onzekerheid te verplaatsen naar de patiënt, anderzijds.

Gezien de complexiteit van dit soort vraagstukken, en het belang van nauwe samenwerking tussen laboratoriumspecialisten en aanvragers van genetische diagnostiek, ben ik dan ook geen voorstander van de beweging om ook de meest complexe diagnostiek door niet-klinisch genetici aan te laten vragen. Het vereist veel inspanning om bij te blijven bij de snel veranderende technische mogelijkheden, en een kritische blik op gevonden varianten, om voorbarige conclusies te voorkomen. Wij kunnen niet van onze collega's verwachten dat zij dit bij hun al forse takenpakket nemen, en velen houden die boot begrijpelijkerwijs ook af. Wij als klinisch genetici moeten ervoor zorgen dat klinisch genetische zorg niet alleen goed toegankelijk, maar ook van hoge kwaliteit is. Taakherschikking en een efficiëntere bedrijfsvoering zijn hierin naar mijn mening een kansrijker pad voorwaarts.

Terug naar mevrouw A. De genetische gegevens van het ongeboren kind en ouders zijn na DNA-sequencing en bewerking door bio-informatici bij het laboratorium aangekomen. Vervolgens analyseren analisten, senior analisten, en laboratoriumspecialisten de varianten. Zij vinden een variant in het SMARCA4-gen. Het is een missense variant, dat wil zeggen dat één van de ruim 1600 bouwstenen (aminozuren) van het SMARCA4-gen door een andere bouwsteen vervangen wordt. Dat maakt interpretatie lastig, omdat niet elke bouwsteen even belangrijk is, en het gevolg van een verandering voor de functie van het eiwit niet perfect te voorspellen is. Varianten die de functie van het

SMARCA4-gen ernstig verstoren veroorzaken Coffin-Siris syndroom, dat in 1970 beschreven werd door de Amerikaanse artsen en naamgevers Coffin en Siris, met als kenmerken onder andere verstandelijke beperking en typische uiterlijke kenmerken zoals bijvoorbeeld een korte pink. Een ernstige hartafwijking als een hypoplastisch linkerhart was bij dit syndroom nooit beschreven, en daarom wordt overlegd met de klinisch geneticus: moeten we deze variant rapporteren? Omdat de variant niet werd teruggevonden bij de ouders (*de novo* in ons potjeslatijn), andere, minder ernstige, hartafwijkingen wel beschreven waren, en er sterke aanwijzingen waren dat de betreffende bouwsteen van groot belang voor de functie van het eiwit was, werd besloten tot rapporteren.

Zoals afgesproken bel ik mevrouw A en ik kom gelijk ter zake: we denken dat het ongeboren kind Coffin-Siris syndroom heeft. Ik geef haar vast wat informatie en spreek haar de volgende dag in het LUMC.

Ik weet wat mevrouw A belangrijk vindt, dus ik vertel eerst dat de kans op een zelfstandig leven als volwassene met deze diagnose klein is. Gezien het voorgesprek dat wij hadden, verbaast het mij niet dat zij en haar partner vanwege de combinatie van een ernstige hartafwijking en een ontwikkelingsyndroom, verdrietig, maar vastbesloten, kiezen voor een zwangerschapsafbreking.

Hier onderstreep ik graag het doel van het aanbieden van genetische testen tijdens de zwangerschap: het verhogen van de reproductieve autonomie. Dat wil zeggen: zwangeren in staat stellen een geïnformeerd besluit te nemen volgens de eigen normen en waarden. Het opsporen van foetussen met een syndroom is dus geen doel op zich. Het is belangrijk dit verschil te maken gezien de geschiedenis van de eugenetica. Vorig jaar, op het congres ter ere van het 75-jarige bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica dat ik met mijn medebestuurleden organiseerde, stonden wij bij deze

geschiedenis stil. Wij leerden van onderzoek door collega's Menko en Ploos van Amstel dat hoewel de eugenetici in Nederland afstand namen van de verwerpelijke rassenleer van de nazi's, zij wél van mening waren dat sociale problematiek een ziekte was die veroorzaakt werd door genetische factoren. Dit soort gedachtes hebben geleid tot verplichte sterilisatieprogramma's in meerdere landen. Met die geschiedenis in het achterhoofd is het belangrijk dat wij kritisch blijven op hoe wij genetische kennis in de gezondheidszorg gebruiken, zeker in een tijd waarin de Amerikaanse president spreekt over het vergiften van het bloed door immigratie, en voormalig bewindspersonen en de huidige voorzitter van de Tweede Kamer in ons land complottheorieën over omvolking aanhangen.

Enkele weken na de zwangerschapsafbreking heb ik een nagesprek met mevrouw A en haar partner, waarin ik de lage herhalingskans voor de volgende zwangerschap nog eens bespreek. Ik stuur hen een brief toe waarin ik dit ook vastleg. Het komt regelmatig voor dat ik patiënten als mevrouw A bij volgende zwangerschappen terugzie, omdat zij zekerheid willen en daarom een gerichte gentest wensen.

Hier verlaten wij mevrouw A. Op basis van deze patiëntgeschiedenis besloten promovendus Eline van der Sluijs en ik om te onderzoeken of er nog meer onbekende foetale kenmerken van het Coffin-Siris syndroom waren. Mijn betrokkenheid bij dit syndroom begon zo'n 15 jaar geleden toen Arie van Haeringen drie patiënten op uiterlijke kenmerken diagnosticeerde, en wij met de hulp van vele collega's exoom sequencing toepasten om het oorzakelijke gen te vinden. Dit leidde tot mijn eerste echte wetenschappelijke eureka moment. Ik had enkele weken gewerkt aan de implementatie van een betere manier om uit de miljoenen 'reads' die ik eerder noemde DNA-variatie af te leiden. Op een rustige zondagochtend, terwijl mijn dochter Rosa, toen ruim een jaar oud, naast mij speelde, was de data klaar om te bekijken en tot mijn verbazing

sprong het ARID1B-gen er direct uit. Dit bleek uiteindelijk één van de oorzakelijke genen voor dit syndroom te zijn, en één van de meest voorkomende oorzaken van ontwikkelingsstoornissen in het algemeen. Dankzij enkele interne subsidies van het LUMC, heb ik samen met collega's in binnen- maar vooral ook buitenland, de afgelopen jaren veel onderzoek naar dit syndroom gedaan. Het is natuurlijk niet geheel toevallig dat dit syndroom in de zwangerschap van mevrouw A werd vastgesteld, maar het is ook reëel: al bij twee zwangeren die ik counselde werd deze diagnose bij het ongeborn kind gesteld.

Eline's niet aflatende enthousiasme leidde tot foetale gegevens van 44 Coffin-Siris patiënten. Wij ontdekten een subtype van het syndroom met ernstige aangeboren afwijkingen dat veelal leidde tot overlijden of zwangerschapsafbreking, waardoor wij deze patiënten in de praktijk nooit zagen. Door deze kennis te publiceren, en te delen op congressen en met patiëntverenigingen, is deze wereldwijd goed terug te vinden, en is de interpretatie van varianten tijdens de zwangerschap een klein stukje makkelijker geworden. Dit type onderzoek is wetenschappelijk niet heel erg hoogdravend, maar klinisch van groot belang. Het vereist veel doorzettingsvermogen aangezien alleen voldoende gegevens te verkrijgen zijn door samenwerking met internationale collega's, die het allen druk genoeg hebben met hun dagelijkse bezigheden.

Naast het beschrijven van syndromen zie ik het ook als onze taak om te proberen de zorg voor personen met een syndroom te verbeteren. Een belangrijke stap hierbij is het maken van een screeningsschema. Zo'n schema pas ik samen met collega's Ropers, van Beek, en Swaab toe, wanneer wij het multidisciplinaire Coffin-Siris spreekuur doen. Op dit spreekuur hebben wij inmiddels al meer dan 100 Nederlandse en internationale patiënten voorgelicht over de te verwachten medische verschijnselen, en van advies voorzien over het inrichten van hun zorgsysteem. Daarnaast doen wij ook onderzoek, bijvoorbeeld binnen het door NWO gesubsidieerde ProMiSe

consortium onder leiding van Sharon Kolk uit Nijmegen, waar promovendus Myrthe Kamphof, mede begeleid door collega's van Rijn en Swaab van de Faculteit Sociale Wetenschappen, het neuropsychologisch profiel van kinderen met het Coffin-Siris syndroom onderzoekt. Inmiddels heeft zij meer dan 30 patiënten uitgebreid onderzocht, en ik ben ervan overtuigd dat de uitkomsten zullen helpen voorlichting en zorg te verbeteren.

Een andere weg voor het verbeteren van zorg is die van behandeling middels medicatie. Samen met collega's Zuiker en Cohen van het Center for Human Drug Research, testten wij het medicijn clonazepam op basis van een gepubliceerd muismodel. Hoewel dit uiteindelijk geen effect bleek te hebben was het belangrijk dit te onderzoeken. Ik ben ZonMw dankbaar dat zij een geneesmiddelstudie voor deze zeldzame aandoening financierde.

Hoewel proefdieronderzoek belangrijke kennis op kan leveren, wordt vanwege ethische bezwaren, hoge kosten, en verschillen in genetische context toenemend gebruik gemaakt van humane celmodellen om inzicht te krijgen in ziekteprocessen en te zoeken naar mogelijke aangrijpingspunten voor behandeling. Dit kan in zenuwcellen of kleine mini-breintjes (corticale organoïden), die van patiëntcellen gemaakt kunnen worden. Tegelijkertijd is genetische therapie nu dichterbij dan ooit door de ontdekking van CRISPR-Cas9 als genomeditor door nobelprijswinnaars Jennifer Doudna en Emmanuelle Charpentier. Samen met de beweging van therapieontwikkeling voor zeer zeldzame aandoeningen zorgt dit voor zo goed als onbegrensde mogelijkheden. Zo werd eerder dit jaar in de VS een kind met een zeldzame stofwisselingsziekte succesvol behandeld met een op maat ontwikkelde CRISPR-Cas behandeling. Het is enorm motiverend om te zien hoe het Dutch Center for RNA Therapeutics, geïnitieerd door LUMC-collega's Aartsma-Rus en van Roon-Mom, de weg paveit voor de ontwikkeling van individuele therapieën in Nederland, en nu ook begonnen is met de ontwikkeling

van een individuele behandeling voor een LUMC-patiënt met een extreem zeldzame aandoening. Het is verstandig dat onze wetenschappelijke vereniging zich toenemend richt op de behandeling van genetische aandoeningen, en hier ook in de opleiding voor de nieuwe generatie klinisch genetici aandacht voor vraagt. Hierbij moeten wij niet vergeten een trial-cultuur in de klinische genetica te stimuleren, waarbij wij de gynaecologen met vele landelijke studies als voorbeeld zouden kunnen nemen. Onze ervaring met de eerdergenoemde prenatale exoom sequencing studie, laat zien dat de inclusie in deelnemende centra sterk achterblijft ten opzichte van het coördinerende centrum. Het is de taak van de wetenschappelijke vereniging om samen met de afdelingshoofden te zorgen voor een onderzoeks-minded cultuur met het oog op verbetering van de klinisch genetische zorg, en daar ook de ruimte voor te geven in de dagelijkse zorgpraktijk.

Terug naar behandeling: ook voor Coffin-Siris syndroom wordt gewerkt aan genetische therapie, terwijl onduidelijk is hoe zinvol dit is. Bij dit syndroom werkt het BAF of SWI/SNF chromatine remodelling complex niet goed, dat de 6 meter DNA die in elk van onze biljoenen celkernen ligt opgevouwen, toegankelijk maakt. Dit complexe proces wordt ondersteund door DNA methylering, en aanpassingen van histonen, het verpakkingsmateriaal van DNA. Het is niet evident dat een genetische reparatie van het BAF complex deze epigenetische consequenties herstelt, en daarom ben ik blij dat collega Clemens-Daxinger het initiatief heeft genomen deze vraag te beantwoorden in celmodellen van het Coffin-Siris syndroom.

In het afgelopen half uur heb ik u meegenomen in het deel van de klinische genetica waar ik mij de afgelopen jaren mee bezig heb gehouden. Het vakgebied is natuurlijk veel breder. Op onze afdeling werken zo'n 150 medewerkers: op de polikliniek biedt een team van secretaresses, arts-assistenten, psychologen, genetisch consulenten, physician assistants, en klinisch genetici zorg aan bijna 6000 patiënten per jaar. Op ons laboratorium

worden meer dan 20.000 testen per jaar uitgevoerd volgens de hoogste kwaliteitsstandaarden in een team van secretaresses, analisten, senior analisten, kwaliteitsmedewerkers, hoofdanalisten, bioinformatici en laboratoriumspecialisten.

Andere deelgebieden binnen de klinische genetica zijn bijvoorbeeld de oncogenetica, cardiogenetica, en neurogenetica. Bij de oncogenetica gaat het vooral om borstkanker, waar onder anderen collega's van Asperen, Bleiker, Schmidt onderzoek naar doen. Daarnaast uiteraard darmkanker en melanomen, maar met collega Nielsen is er ook specifieke expertise op het gebied van het veel zeldzamere BAP1 tumorsyndroom, waarbij oogmelanomen veelvuldig voorkomen. In de oncogenetica, zoals precies twee weken geleden mooi uiteengezet tijdens het afscheidscollege van collega van Asperen, worden naast adviezen over screening en preventieve maatregelen gebaseerd op uitkomsten van gen testen, ook adviezen gegeven op basis van het voorkomen van bepaalde typen kanker in de familie, en toenemend op basis van levensstijl. De verwachting is dat hier op korte termijn een algeheel genetisch risicoprofiel aan kan worden toegevoegd, de zogenaamde polygene risicoscore.

De cardiogenetica houdt zich voornamelijk bezig met diagnostiek en advisering van patiënten met familiale hartspierziekten en hartritmestoornissen. Binnen de neurogenetica kunt u denken aan bekende neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Huntington, maar in het LUMC zeker ook aan CADASIL, een dominant overervende progressieve vaataandoening van de hersenen, waar onder de bezielende leiding van de net benoemde hoogleraar Saskia Lesnik Oberstein op het hoogste niveau patiëntenzorg en onderzoek wordt bedreven.

Waar ik tot dusver alleen over diagnostiek heb gesproken wordt toenemend ook de mogelijkheid van genetische screening verkend. De huidige screeningsmethode voor

onder andere Downsyndroom (NIPT) is hier een voorbeeld van, maar het is aannemelijk dat ook de hielprik binnen afzienbare tijd een genetische test zal worden, en als we dan toch bezig zijn, waarom doen we die niet al voor de geboorte als uitbreiding van de NIPT? Op ons laboratorium wordt door collega's van Duyvenvoorde en Harteveld, samen met collega van der Burg van de afdeling Kindergeneeskunde, innovatief onderzoek gedaan om dit soort ontwikkelingen mogelijk te maken.

U hoort het al: binnen alle deelgebieden geldt dat de impact van onze diagnostiek enorm is toegenomen en verder zal toenemen. Een andere rode draad is het belang van samenwerking met andere medisch specialismen, een aspect dat ons vak nóg leuker maakt.

10 Een belangrijk onderscheid met andere medisch specialismen is de aandacht voor en impact op de familie. Dit heeft zelfs tot het serieuze voorstel geleid onszelf om te dopen tot 'stamboomdokters'! Vrijwel altijd hebben de diagnoses die wij stellen en adviezen die wij geven gevolgen voor familieleden, soms generaties lang. Het is dan ook te begrijpen dat door de maatschappij toenemend actie wordt gevraagd om familieleden te informeren. Naast schrijven van familiebrieven, waarmee familieleden kunnen worden geïnformeerd, en na te gaan of het informeren gelukt is, kan de klinisch geneticus, wanneer er belangrijke gezondheidswinst te verwachten is, een beroep doen op de Basisregistratie Personen (BRP) en zo zelfs tégen de wens van een patiënt in familieleden informeren. Uiteraard wordt dit laatste redmiddel met grote omzichtigheid ingezet.

Ingewikkelde situaties doen zich op dit gebied bijvoorbeeld voor rondom zaaddonoren. U heeft wellicht de nieuwsberichten gezien over donoren die veel meer kinderen verwekt hebben dan gewenst. Ook in het LUMC hebben wij hiermee te maken. Hoewel het verleden een gevoel van schaamte oproept, ben ik trots op de stappen die gynaecoloog Twijnstra

met steun van de Raad van Bestuur zet: met betrokkenen wordt zo open mogelijk gecommuniceerd en naar de buitenwereld wordt rekenschap afgelegd, waarbij ook bredere lessen worden getrokken. Dit is een voorbeeld van de ten positieve veranderende cultuur waar wij in het LUMC hard aan werken, waarbij nadrukkelijk ook het belang van diversiteit in al haar facetten wordt onderkend.

Een belangrijk gevolg van het niet respecteren van de donorgrens is een verhoogd risico op recessieve ziektes als taaislijmziekte, waar kinderen van ouders die beide drager zijn 25% kans op hebben. Wanneer ouders een gemeenschappelijke voorouder hebben, in dit geval de donor, is de kans op gemeenschappelijk dragerschap veel groter. Het is niet denkbeeldig dat donorkinderen, of afstammelingen, met elkaar kinderen krijgen. Donorschap werd in het verleden meestal geheimgehouden en donorkinderen zijn niet willekeurig verspreid over Nederland. In het boek 'Schepsel' beschrijft donorkind Patty van der Zee treffend hoe verschillende halfbroers en -zussen haar pad gekruist blijken te hebben. In het LUMC denken wij nu na over een aanbod aan donorkinderen om het risico op dit soort recessieve ziektes bij hun nageslacht te verminderen. Zo proberen wij de gevolgen van de fouten die in het verleden gemaakt zijn te minimaliseren, en dat lijkt mij het beste dat wij nu kunnen doen.

Dit brengt mij op het maatschappelijk belang van wetenschap. Wetenschappelijk onderzoek is bij uitstek gericht op het vaststellen van feiten, die uiteindelijk de basis vormen voor een gemeenschappelijke realiteit. Dit is van groot belang in deze tijd, waarin veel mensen informatie krijgen via platforms als Facebook en TikTok, en daar een aangepaste realiteit voorgeschoteld krijgen door het mechanisme dat Arjan Lubach de 'fabeltjesfuik' noemde. *Alternative facts* gaan niet vanzelf weg, en hebben grote gevolgen: meer dan een derde van de Amerikanen gelooft dat Joe Biden de verkiezingen van 2020 gestolen heeft zonder dat hier enige bewijs voor is.

Niet alleen wetenschap, ook onderwijs en onafhankelijke journalistiek zijn van eminent belang voor het functioneren van onze maatschappij. Ik hoop dat een komend kabinet de bezuinigingen op deze pilaren van de democratische rechtstaat terug zal draaien. Collega's uit de VS waarschuwen ons voor de snelle afkalving van wetenschappelijke onafhankelijkheid aldaar. Ik vertrouw erop dat wanneer ons land de VS hierin zou volgen, wij als Universiteit Leiden onze lijfspreuk *praesidium libertatis* (bolwerk van vrijheid) eer aan zullen doen, het door het Rathenau instituut aangetoonde onveranderd hoge vertrouwen van de maatschappij in de wetenschap niet zullen beschamen, en ons niet zullen bezondigen aan zelfcensuur. Laat Rudolph Cleveringa ons voorbeeld zijn. Hij sprak in 1941 als decaan van de rechtenfaculteit zijn afschuw uit over de maatregel van de bezetter om Joodse hoogleraren van de Universiteit te verwijderen, ondanks de te verwachten consequenties voor hemzelf.

Gertjan van Ommen, die een belangrijke rol speelde bij de ontwikkeling van de genetica in Leiden en helaas te jong overleed, leerde mij gelegenheden als deze als 'zendtijd' te zien. Daarom hoop ik dat u mij één uitstap vergeeft richting de klimaatcrisis. Het is u vast niet ontgaan dat de World Health Organization de klimaatcrisis heeft uitgeroepen tot de grootste bedreiging voor de volksgezondheid van deze tijd. Ruim 230 medisch wetenschappelijke tijdschriften, van de NEJM tot de BMJ, riepen op tot actie. U hebt wellicht ook gehoord dat hittegolven dit jaar in Europa al aan duizenden mensen het leven hebben gekost, en dat verspreiders van tropische ziekten als de tijgermug naar Noord-Europa onderweg zijn.

De zorg is in Nederland verantwoordelijk voor ruim 7% van de uitstoot van broeikasgassen. Binnen de Green Deal Zorg zijn landelijke afspraken gemaakt om de uitstoot te verminderen. In het LUMC zet duurzaamheidscoördinator Thijs Elzer samen met de greenteams goede stappen, planetaire gezondheid krijgt een plaats in ons onderwijs, en op onze eigen afdeling proberen

wij reisbewegingen door patiënten te verminderen door bijvoorbeeld videoconsulten aan te bieden, en verduurzamen wij ons laboratorium middels het LEAF-programma waar analist Wilco van den Ende het initiatief toe nam. Ook hebben wij vorig jaar 16 ton CO₂ bespaard (de gemiddelde jaarlijkse uitstoot van 3 Nederlanders of 8 retourtjes Bali) door met een grote groep Nederlandse collega's niet per vliegtuig, maar per trein naar het Europese geneticacongres in Berlijn te reizen, wat ook nog eens leuk en comfortabel was.

Maar reikt de verantwoordelijkheid van zorgprofessionals niet verder? In de artseneed belooft elke arts verantwoordelijkheid voor de samenleving te dragen en ook de KNMG vraagt artsen in haar gedragscode zich *in te zetten voor een gezonde leefwereld*, nu en in de toekomst. De strijd die gewaardeerde collega's als de Kanter en Cohen met roken en vaperen hebben aangeboden kan tot voorbeeld dienen. In beide gevallen gaat het om een groot probleem voor de volksgezondheid en zijn er belangen die maatregelen actief tegenhouden. Ook is het duidelijk dat wij wat moeten doen: Nederland dreigt in 2050 ruim 2400 megaton (grofweg 14 keer het huidige jaarlijkse emissieniveau) uit te komen boven het koolstofbudget, de fair share uitstoot om onder 1.5 graad opwarming te blijven. Het is onredelijk om als rijk land meer uit te stoten dan deze fair share, terwijl de directe gevolgen van de klimaatcrisis veel groter zijn in bijvoorbeeld eilandstaten die nauwelijks hebben bijgedragen aan het broeikaseffect.

Hoewel de klimaatverandering toenemend invloed op ons leven heeft, ik noem bijvoorbeeld de koffieprijs, wordt het klimaat helaas ook tijdens deze verkiezingscampagne overschaduwd door andere onderwerpen. Ik heb groot respect voor activisten, waaronder vele zorgprofessionals, die zich soms op een schurende manier, maar zonder uitzondering vanuit het algemeen belang, blijven inzetten om dit onderwerp op de kaart te zetten. Want we zijn laat, maar niet té laat. Onderzoek toont aan dat de uitstoot dit decennium bepalend

zal zijn voor het klimaat in het komend millennium, dus elke tiende graad telt. Met goed beleid zijn de meeste kantelpunten nog steeds te voorkomen. En verandering kan snel gaan: wie kan zich nog voorstellen dat er in de trein gerookt wordt? Ondanks het politieke klimaat is er een wereldwijde groene golf op gang gekomen. Zo is de Groene Zorg Alliantie onder aanvoering van LUMC-collega Evelyn Brakema in 4 jaar uitgegroeid tot een beweging van tienduizenden zorgprofessionals, inclusief onderzoekers.

Wat moet u hiermee? Ik zou zeggen: word deel van deze beweging en draag het belang van een gezonde aarde uit, binnen de zorg en daarbuiten. Hier op de kansel ga ik mij niet bezondigen aan het geven van stemadvies. Wel geef ik u graag dit mee. Wij zijn maar mensen en van ons kan niet verwacht worden altijd maar de verstandige keuze te maken. Er is verstandig beleid nodig dat ons als burgers richting de juiste keuzes stuurt. Daarom vraag ik u om heel bewust op 29 oktober na te denken over de volgende generaties bij het maken van uw keuze.

Aan het einde van deze rede, kom ik toe aan mijn dankwoord. Ik kan helaas niet iedereen apart bedanken, mijn excuses daarvoor. Allereerst dank aan het college van bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC voor het in mij gestelde vertrouwen, alsook aan allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen. Ik dank mijn leraren op de basisschool, en later op het Marnix Gymnasium, die op een plezierige manier voor een solide basis gezorgd hebben. Ik dank Erik van Zwet, Oscar Della Pasqua en Meindert Danhof voor de rol die zij als promotieteam gespeeld hebben in mijn wetenschappelijke ontwikkeling. Ook de steun van inmiddels overleden Bert Peletier was in deze tijd onmisbaar. Ik dank de studenten en klinisch genetici in opleiding die mij met hun enthousiasme telkens weer motiveren, en met hun vragen mijn denken scherpen.

Ik dank mijn collega's en ex-collega's van de polikliniek die mij hebben opgeleid als klinisch geneticus en mij de mogelijkheid hebben gegeven me te ontplooien. Gynaecologen, neonatologen, kinderartsen en andere collega's: jullie maken samenwerken naast inhoudelijk stimulerend ook gewoon leuk en gezellig, dank!

Dank ook aan de vele patiënten en de honderden collega's die hebben bijgedragen aan mijn onderzoek.

Ik dank mijn voorgangers als afdelingshoofd voor hun energie die zij in de afdeling gestoken hebben. Hooggeleerde Breuning, jij stimuleerde mijn eerste wetenschappelijke stappen in de klinische genetica, dank daarvoor. Hooggeleerde van Asperen, dank voor je mentorschap en voor de soepele overdracht. Dank aan de medewerkers van de afdeling, die het werk als afdelingshoofd tot een groot plezier maken, waarbij ik sectiehoofden Femke de Vries en Karin van Spaendonck met name noem. Ook dank ik Bas Heijmans en Sylvie Noordermeer voor de prettige samenwerking binnen onderzoeksthema Medical Genomics. Tot slot dank ik ook mijn collega-afdelingshoofden, met name van Divisie 4, het Divisiebestuur en de Raad van Bestuur voor de prettige samenwerking, en zeker ook mijn naaste collega Silvere van der Maarel, afdelingshoofd Humane Genetica, nu ook Divisievoorzitter, wiens deur altijd open staat.

Maar er is meer dan werk. Zonder de steun, afleiding, gezelligheid van vrienden en familie zou het het allemaal niet waard zijn, veel dank daarvoor.

Specifiek noem ik Laura, Reinier en Leo die ik dank voor hun gezelligheid en *support*. Ook dank ik mijn ouders, die een luisterend oor bieden en door wie ik mij altijd gesteund weet, net als door mijn zus en haar familie.

De laatste woorden reserveer ik voor mijn gezin. Jullie zorgen ervoor dat ik met beide benen op de grond blijf staan. Rosa, Erik, het is een feest om jullie vader te zijn en te zien hoe jullie je tot jongeren met een eigen persoonlijkheid en een goed gevoel voor humor aan het ontwikkelen zijn.

Nina, zonder jou is er niks aan. Zeventien jaar geleden gaven wij elkaar op een steenworp afstand van deze locatie het jawoord, en ik heb daar nog steeds geen spijt van.

Ik heb gezegd.



PROF. DR. G.W.E. SANTEN

Gijs Santen heeft Bio-Farmaceutische Wetenschappen en Geneeskunde gestudeerd aan de Universiteit Leiden. Hij promoveerde op 10 september 2008 bij prof. dr. Meindert Danhof van het Leiden Academic Center for Drug Research op het proefschrift 'To fail or not to fail: clinical trials in depression'. Na zijn coschappen is hij in 2011 gestart met de opleiding tot klinische geneticus die hij in 2016 afrondde. Sindsdien is hij als klinisch geneticus verbonden aan het LUMC. Per 1 januari 2023 is hij benoemd tot afdelingshoofd Klinische Genetica in het LUMC en per 1 juni 2024 tot hoogleraar Klinische Genetica.

Zijn translationele onderzoek richt zich enerzijds op het Coffin-Siris syndroom waaraan hij zich bezighoudt met de klinische aspecten, en met samenwerkingspartner ook de pathofysiologische mechanismen probeert te ontrafelen. Anderzijds houdt hij zich bezig met implementatie van nieuwe technieken in de diagnostiek, zoals exoom sequencing voor zwangerschappen waarbij aangeboren afwijkingen worden vastgesteld.

